

Zespół Proteus – opis przypadku

Proteus syndrome – a case report

ANNA MATERNA-KIRYLUK¹, MAGDALENA BADURA¹, GRAŻYNA LASKO²

¹Katedra i Zakład Genetyki Medycznej Akademii Medycznej w Poznaniu, kierownik Katedry i Zakładu prof. dr hab. med. Anna Latos-Bieleńska;

²Specjalistyczny Zespół Opieki Zdrowotnej nad Matką i Dzieckiem, dyrektor Jacek Profaska

Abstract

A 3-year-old boy with Proteus syndrome is presented. The child demonstrates a minimal asymmetry of the body and typical skin lesions (moccasin lesion), which the diagnosis to be made.

Key words: *Proteus syndrome, hamartoses, body asymmetry.*

Streszczenie

Przedstawiono przypadek 3-letniego chłopca, u którego stwierdzono objawy zespołu Proteus. U dziecka występuje niewielka asymetria ciała oraz charakterystyczne zmiany skórne (moccasin lesion), które umożliwiły ustalenie rozpoznania.

Słowa kluczowe: *zespół Proteus, hamartomatozy, asymetria ciała.*

(*PDiA 2003; XX, 6: 371–373*)

Wprowadzenie

Zespół Proteus jest wrodzonym zespołem hamartomatycznym, bardzo polimorficznym w swojej ekspresji klinicznej [1–3]. Nazwę zespołu zaczerpnięto z mitologii greckiej (bóg Proteus potrafił siłą woli zmieniać swoją postać) [1]. Nazwa ta oddaje szerokie spektrum i zmienność objawów występujących w zespole. Objawy są wyrazem ogniskowego przerostu tkanek, przede wszystkim wywodzących się z mezodermy. Należą do nich jednostronny, częściowy gigantyzm dłoni i/lub stóp, asymetria kończyn. Głowa jest powiększona, mnogie wyrosła kostne mogą w znacznym stopniu zniekształcać obrys czaszki. Przerost guzów czołowych nadaje jej niekiedy wygląd *helmu cezara* [1]. Niezwykle charakterystyczne są zmiany skórne o szerokim spektrum. W 20% przypadków występuje umiarkowane upośledzenie umysłowe [3]. Objawami patognomicznymi zespołu są wyrosła kostne przewodu słuchowego zewnętrznego [4], megalospondylodysplazja kręgosłupa [5, 6] oraz *moccasin lesion* stóp [4]. Choroba charakteryzuje się dynamiczną progresją. Objawy stają się oczywiste ok. 1. roku życia i nasilają się do okresu pokwitania. Masa urodzeniowa jest jednak zwykle wysoka i niekiedy obserwuje się nieznaczną asymetrię ciała już w okresie noworodkowym [2, 3]. Wrodzony i postępujący charakter choroby, a także występowanie objawów ze strony różnych tkanek sugerują podłoże genetyczne [1], jakkolwiek przyczyna zespołu jest nieznana.

Dotychczas opisano w literaturze fachowej kilkadziesiąt przypadków zespołu Proteus. Występuje on sporadycznie. Wszyscy opisani w literaturze chorzy mieli zdrowych rodziców oraz zdrowe potomstwo [1–3]. Niedawna analiza M. Cohena [7] wykazała, że słynny *człowiek-słoń* – Joseph Merrick, przedstawiony przez sir Fredericka Treves w 1884 r. Londyńskiemu Towarzystwu Patologicznemu, prezentował objawy zespołu Proteus.

Celem pracy było zwrócenie uwagi na zespół Proteus, poprzez przedstawienie przypadku tego zespołu u 3-letniego chłopca, u którego charakterystyczne zmiany skórne pozwoliły na ukierunkowanie rozpoznania.

Opis przypadku

W Poradni Genetycznej konsultowano 3-letniego chłopca, z 3. ciąży, urodzonego w 36. tyg. z masą 3 400 g, ocenionego przy urodzeniu na 10 punktów w skali Apgar. W wieku 2 lat dziecko było operowane z powodu prawostronnego wnetrostwa. Operacja wykazała brak prawego jądra.

Rodzice dziecka są młodzi, zdrowi, niespokrewnieni ze sobą. Siostra dziecka, obecnie 7-letnia, jest zdrowa. Druga ciąża matki zakończyła się poronieniem w 6. tyg. Poza rozszczepem podniebienia u bratanka matki nie było w tej rodzinie wad wrodzonych, jak również chorób genetycznie uwarunkowanych, ani upośledzenia umysłowego.

Adres do korespondencji: dr med. Anna Materna-Kiryłuk, Katedra i Zakład Genetyki Medycznej, Akademia Medyczna, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, tel. (061) 849 14 10, 849 13 10



Fot. Zespół Proteus – zmiany skórne o charakterze *moccasin lesion*

Dziecko zostało skierowane do poradni genetycznej z powodu cech dysmorfii i zmian skórnych, które wystąpiły w 2. roku życia. Badaniem przedmiotowym u chłopca stwierdzono przerost prawej części ciała, uwypuklone czoło – szczególnie po stronie prawej, niewielką zmarszczkę nakątną, przerost prawej stopy, a na jej podeszwowej powierzchni skórę o układzie zwojów mózgowych (fot.), pod lewą pachą obecność tłuszczaka wielkości 2,5 x 2,5 cm. Badanie cytogenetyczne, wykonane w oparciu o hodowlę limfocytów krwi obwodowej wykazało prawidłowy kariotyp. Badania radiologiczne kości czaszki oraz kości stóp nie wykazały zmian.

Omówienie

Zmiany skórne są często objawem umożliwiającym rozpoznanie zespołu Proteus. Najbardziej typową zmianą skórną jest przerost bogatej w kolagen tkanki włóknistej o układzie zwojów mózgowych, powodujący zniekształcenie podeszwy stóp, określane w piśmiennictwie anglojęzycznym jako *moccasin lesion* [2, 8, 9]. U opisanego przez nas pacjenta występuje typowe pofałdowanie powierzchni podeszwy prawej stopy. U większości pacjentów z zespołem Proteus zmiany postępują, zniekształcając podeszwę i znacznie upośledzając chód. Zachowany odlew gipsowy stopy człowieka-słonia, który w momencie jego wykonania miał 29 lat, prezentuje bardzo zaawansowane guzowate zniekształcenie całej podeszwy [2].

U chorych z zespołem Proteus niekiedy na kończynach widoczne są poszerzone żyłakowato naczynia żyłne. Tkanka podskórna jest uboga, na skórze występują brodawkowate znamiona epidermalne i ogniska hipopigmentacji.

Inną cechą charakterystyczną zespołu Proteus jest tendencja do powstawania guzów podskórnych, wywodzących się z tkanki łącznej, o typie tłuszczaków, naczynek krwionośnych i limfatycznych oraz guzów histologicznie mieszanych, zlokalizowanych najczęściej w okolicy klatki piersiowej i nadbrzusza [1–3, 8]. U opisanego przez nas pacjenta aktualnie obserwuje się jeden niewielki tłuszczak w okolicy pachowej. W zespole Proteus guzy powiększają się dynamicznie, znacznie rzadziej są stabilne lub ulegają stopniowej regresji [1, 2]. Chłopiec wymaga okresowej oceny klinicznej, gdyż jest wysoce prawdopodobne powiększenie się ob-

serwowanego tłuszczaka. Mogą też pojawić się u niego guzy o innej lokalizacji i innego typu histologicznego. Należy przy tym pamiętać, że w zespole Proteus obserwowano również guzy zlokalizowane poza skórą. U chorych stwierdzano gruczolaka ślinianki przyusznej, brodawczaka najądrza, *yolk sac tumor* jądra, kostniaka czaszki. W pojedynczych przypadkach w zespole Proteus dochodzi do rozwoju guza złośliwego [2, 3].

Podłoże genetyczne zespołu Proteus jest nieznanne. Aktualnie najbardziej prawdopodobna wydaje się być hipoteza Happle'a [10]. Założył on, iż defektem, występującym w zespole Proteus jest letalna mutacja somatyczna dominującego genu. Osoby prezentujące cechy zespołu Proteus są mozaiką prawidłowego i zmutowanego genu, co umożliwia im przeżycie. Mutacja dotyczy prawdopodobnie genu jednego z białek regulujących lokalnie wzrost tkanek lub receptora dla tych białek. Dochodzi do niej na wczesnym etapie rozwoju zarodka.

W etiopatogenezie zespołu Proteus rozważa się rolę PTEN, fosfatazy tyrozynowej zaangażowanej w embriogenezę i supresję nowotworową. Mutacje konstytucjonalne w genie *PTEN* zostały wykryte u 80% pacjentów z objawami zespołów ze zwiększoną podatnością na rozwój nowotworów (zespół Cowdena, Lhermitte-Duclos, Bannayan-Zonana) [10]. W komórkach glejaka, czerniaka, zaawansowanego raka prostaty oraz raka endometrium zidentyfikowano somatyczne mutacje lub delecje tego genu [11]. Zhou i wsp. [12, 13] zidentyfikowali mutacje konstytucjonalne w egzonie 8 genu *PTEN* w 2 na 9 badanych przypadków klasycznego zespołu Proteus oraz w 3 przypadkach hemihipertrofii z tendencją do nowotworzenia, niespełniających wszystkich kryteriów zespołu Proteus. Ponadto w DNA wyizolowanym z guza u pacjenta z hemihipertrofią, asymetrią kończyn dolnych, tendencją do malformacji naczyniowych i tłuszczakowatością zidentyfikowali oni mutację somatyczną w egzonie 5 genu *PTEN*, nakładającą się na występującą mutację konstytucjonalną *de novo* w tym samym genie. Zhou sformułował teorię, jakoby nałożenie się mutacji somatycznej na mutację konstytucjonalną w genie *PTEN* upośledzało w znacznym stopniu funkcję fosfatazy tyrozynowej. Wypadnięcie funkcji supresorowej PTEN miałyby odpowiadać za nowotworzenie w zespole Proteus. Hipoteza ta została podważona przez innych autorów [14]. Jednocześnie w opublikowanej w tym samym czasie pracy Barkera i wsp. [15] nie wykazano obecności mutacji w genie *PTEN* u żadnego z 8 analizowanych pacjentów z zespołem Proteus. Wobec powyższego uznaje się, że mutacje konstytucjonalne w genie *PTEN* nie prowadzą bezpośrednio do ujawnienia się fenotypu zespołu Proteus i nie mogą być podstawą diagnostyki różnicowej.

Rozpoznanie zespołu Proteus opiera się więc w chwili obecnej na stwierdzeniu charakterystycznych objawów klinicznych. Może to być jednak trudne w przypadku osób, u których występują minimalne przerosty tkanek, np. izolowana makrodaktylia lub niewielkie jednostronne powiększenie kończyny [16]. Minimalne kryteria diagnostyczne dla zespołu Proteus są przedmiotem ożywionej dyskusji naukowej [4–6, 16]. U opisanego przez nas chłopca oprócz zmian skórnych o charakterze *moccasin lesion* występuje jednostronny przerost ciała, asymetria czaszki i guz podskórny. Objawy te pozwalają

na rozpoznanie zespołu Proteus. Należy podkreślić, że ustalenie właściwego rozpoznania w zespole Proteus jest ważne ze względu na dalszą opiekę medyczną nad chorym. Konieczna jest obserwacja występującej asymetrii ciała, odpowiednie zapoznanie ortopedyczne, mające na celu uniknięcie skrzywienia bocznego kręgosłupa, jak również wyczulenie na objawy mogące być sygnałem nowych zmian o charakterze guzów, a zwłaszcza złośliwych zmian guzowatych. Ze względu na charakterystyczne zmiany skórne chorzy z zespołem Proteus są zazwyczaj konsultowani przez lekarza dermatologa, od którego zależeć będzie ustalenie rozpoznania.

Piśmiennictwo

1. Lacombe D, Taieb A, Vergnes P, et al.: Proteus syndrome in 7 patients: clinical and genetic considerations. *Genet Couns*, 1991, 2, No 2: 93-101.
2. Gorlin Robert J: Proteus Syndrome. In: *Syndromes of the Head and Neck*. Ed. New York University Press. New York 1990, 403-6.
3. Proteus Syndrome. In: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1997, 514-5.
4. Cohen MM Jr: Proteus syndrome: clinical evidence for somatic mosaicism and selective review. *Am J Med Genet*, 1993, 47: 645-52.
5. Maroteaux P: Les asymétries corporelles et les hypertrophies partielles. *Ann Dermatol Vénéréol*, 1988, 115: 221-8.
6. Fauchet R, Stagnara P: La mégaspondylodysplasie: aspects orthopédiques. *Rev Chir Orthop*, 1981, 67, 647-53.
7. Tibbles J, Cohen MM Jr: The elephant man diagnosed. *Br Med J*, 1886, 293: 683-5.
8. Miklaszewska M: Wybrane, rzadkie choroby i zespoły skórne u dzieci. W: *Dermatologia pediatria*. Ed. Volumed, Wrocław, 2000, Tom II: 641-2.
9. Liaw D, Marsh DJ, Li J, et al.: Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nature Genet*, 1997, 16: 64-7.
10. Happle R: Lethal genes surviving by mosaicism: a possible explanation for sporadic birth defects involving the skin. *J Am Acad Dermatol*, 1987, 16: 899-906.
11. Di Cristofano A, Pandolfi PP: The multiple roles of PTEN in tumor suppression. *Cell*, 2000, Vol. 100: 387-90.
12. Zhou XP, Hampel H, Thiele H, et al.: Association of germline mutation in the PTEN tumor suppressor gene and Proteus and Proteus-like syndromes. *Lancet*, 2001, 358: 210-1.
13. Zhou XP, Marsh DJ, Hampel H, et al.: Germline and germline mosaic PTEN mutations associated with a Proteus-like syndrome of hemihypertrophy, lower limb asymmetry, arteriovenous malformations and lipomatosis. *Hum Mol Genet*, 2000, Vol. 9, No. 5: 765-8.
14. Biesecker LG, Rosenberg MJ, Vacha S, et al.: PTEN mutations and Proteus syndrome. *Lancet*, 2001, 358: 2079.
15. Barker K, Martinez A, Wang R, et al.: PTEN mutations are uncommon in Proteus syndrome. *J Med Genet*, 2001, 38: 480-1.
16. Lacombe D, Battin J: Isolated macrodactyly and Proteus syndrome. *Clin Dysmorphol*, 1996, 5: 255-7.